

С.П. Кривоустов, д.м.н., профессор, кафедра педіатрії № 2 Національного медичного університету ім. А.А. Богомольця, г. Київ

Современные возможности комбинированной метаболической терапии в педиатрии

Концепция метаболической терапии подразумевает воздействие на обменные процессы на тканевом и клеточном уровнях. Например, в кардиологии под метаболическим лечением понимают улучшение энергетического метаболизма кардиомиоцита путем фармакологического управления процессами образования и переноса энергии на уровне самого кардиомиоцита без влияния на перфузию сердечной мышцы и гемодинамические параметры (Житникова Л.М., 2012). Однако на сегодня метаболическая терапия интересует не только специалистов в области заболеваний сердечно-сосудистой системы, но и педиатров, семейных врачей, докторов различных педиатрических специальностей.

Целями указанного лечения может быть коррекция абсолютной или относительной недостаточности ключевых метаболических компонентов, изменение направленности ферментативных реакций в необходимую сторону путем увеличения уровня метаболитов в организме (Nadj A. et al., 2003, Marcovina S.M. et al., 2013). Для этого широко используются комбинации метаболических субстратов.

Примером комбинированной метаболической терапии в педиатрии является клиническое применение препарата Кардонат, одна капсула которого содержит 100 мг карнитина хлорида и лизина гидрохлорида, 50 мг лизина, 50 мг пиридоксаль-5-фосфата, 50 мг кокарбоксилазы и 1 мг кобамамида. Его действие объясняется синергическими эффектами входящих в его состав компонентов и может быть использовано у детей при физическом и умственном перенапряжении, в том числе у спортсменов, снижении трудоспособности, астеническом синдроме, вегетососудистой дистонии, в период реконвалесценции после перенесенных соматических и инфекционных болезней, а также оперативных вмешательств, ацетонемическом синдроме различного генеза, заболеваниях печени, метаболической кардиомиопатии, хронической сердечной недостаточности, для улучшения оксификации в комплексной терапии остеопороза и переломов костей, при отставании в умственном и физическом развитии.

Кардонат применяют внутрь детям старше 15 лет по 1-2 капсулы 3 раза в сутки после еды, детям 5-15 лет — по 1 капсуле 2 раза в сутки, детям 1-5 лет — по 1 капсуле 1 раз в сутки. При применении у детей младше 5 лет содержимое капсулы следует предварительно растворить в 50-100 мл фруктового сока или сладкой воды. При анорексии препарат применяют за 15-20 мин до еды. Продолжительность курса лечения — от 3 нед до 3 мес.

Характеризуя состав Кардоната, следует отметить, что лизин — незаменимая аминокислота, которая принимает участие во всех процессах ассимиляции и роста. Она входит в состав нуклеопротеидных комплексов клеток ЦНС, обладает модулирующими свойствами при апоптозе, пролиферации, дифференциации. Способствует оксификации и росту костной ткани, стимулирует митоз клеток, улучшает овогенез и сперматогенез. В условиях стресса эта аминокислота оказывает анксиолитический эффект (снижение тревоги), способствует повышению уровней АКГГ, кортизола, катехоламинов в состоянии психоэмоционального напряжения. Также лизин имеет противосудорожный эффект вследствие изменения активности нейротрансмиттерных систем. Он активизирует механизмы неспецифической защиты, оказывает стимулирующее влияние на фагоцитарную активность нейтрофилов, модулирует пролиферацию лимфоцитов, ингибирует

репликацию вирусов простого герпеса конкурентным замещением аргинина (Северьянова Л.А., 2007).

Пиридоксаль-5-фосфат способствует нормализации липидного обмена, увеличивает количество гликогена в печени, катаболизирует нейромышечные процессы. Этот коэнзим витамина В₆ играет важную роль в нормальном функционировании центральной и периферической нервной системы. Пиридоксаль-5-фосфат является коферментом большого количества ферментов, действующих на процессы декарбоксилирования, переаминирования и другие процессы, он принимает участие в обмене триптофана, метионина, цистеина, глутаминовой и других аминокислот. Также он принимает участие в обмене гистамина в качестве коэнзима гистаминазы, способствует нормализации липидного обмена, увеличивает количество гликогена в печени, усиливает ее детоксицирующие свойства.

Кокарбоксилаза регулирует обменные процессы в организме, в частности углеводный и жировой обмен, снижает уровень молочной и пировиноградной кислот, улучшает усвоение глюкозы, трофику нервной ткани, проявляет кардиопротекторное действие. Данный коэнзим витамина В₁ играет особенно важную роль в окислительном декарбоксилировании кетокислот (пировиноградной, γ -кетоглутаровой и др.), а также пентозофосфатного пути распада глюкозы.

Кобамамид активизирует обмен белков, углеводов и липидов, участвует в образовании холина, метионина, нуклеиновых кислот, креатина, нормализует функции печени и нервной системы. Указанный коэнзим витамина В₁₂ обладает анаболической активностью, а в качестве фактора роста стимулирует функцию костного мозга, что необходимо для нормобластного эритропоэза.

Карнитин является ключевым элементом для энергетического метаболизма. Он обеспечивает перенос длинноцепочечных жирных кислот в матрикс митохондрий, где они подвергаются β -окислению с генерацией большого количества АТФ. Карнитин обеспечивает транспорт продуктов β -окисления, включая ацетил-КоА, в митохондрии для расщепления их в цикле Кребса. Этот элемент способствует выделению из цитоплазмы токсических веществ, улучшает метаболические процессы. В условиях нормального кислородного обеспечения он переводит метаболизм клеток на окисление жирных кислот как наиболее энергоемкого субстрата, а в условиях гипоксии выводит токсические метаболиты жирных кислот из митохондрий, переводя метаболизм клетки на окисление глюкозы, то есть оказывает антигипоксическое действие.

L-карнитин является главным кофактором и регулятором метаболизма жирных кислот в сердце, печени и скелетных мышцах. Повышает работоспособность, аппетит, ускоряет рост, способствует увеличению массы тела при

гипотрофии. Уменьшает выраженность симптомов физического и психического перенапряжения, оказывает нейро-, гепато- и кардиопротекторное действие. Снижает концентрацию аммиака в нервной ткани, стимулирует клеточный иммунитет. Тормозит дистрофические изменения сосудов сетчатки. Проявляет антикетогенное действие, снижая продукцию кетонных тел.

Концентрация карнитина в плазме крови увеличивается на протяжении первого года жизни и остается на этом уровне до периода пубертата. Начиная с пубертатного периода его концентрация у лиц мужского пола вновь увеличивается и затем стабилизируется (Vaz F.M. et al., 2002). 75% суточной потребности карнитина организм получает из пищи, прежде всего мяса и молочных продуктов. При недостаточном поступлении в организм карнитина, например, в случае вегетарианства, реабсорбция в почках позволяет поддерживать уровень карнитина в крови. Также в организме карнитин синтезируется из аминокислот L-лизина и L-метионина, в основном в клетках почек и печени. Для эндогенного синтеза карнитина необходимы железо, магний, аскорбиновая кислота, кислород и пиридоксаль-5-фосфат.

В настоящее время хорошо изучена фармакокинетика препаратов карнитина, при пероральном введении она зависит от исходного уровня этих лекарственных средств в организме. Биодоступность его выше у людей, которым была назначена диета с низким уровнем карнитина. Карнитин абсорбируется в тонком кишечнике путем активного транспорта и пассивной диффузии. Он содержится во всех органах, особенно в большом количестве в тканях с высоким энергетическим потреблением — мышцах, миокарде, мозге, печени и почках. Выводится в основном почками.

Существует два типа карнитиновой недостаточности в организме. Первичная — генетически обусловленное заболевание, которое характеризуется нарушением транспорта карнитина в середину клетки, характерны тяжелые формы кардиомиопатии, мышечная слабость, судороги, гипогликемия и др. Вторичная недостаточность развивается вследствие заболеваний (например, при почечной недостаточности) либо применения медикаментов (некоторые группы антибиотиков, противосудорожные препараты), которые уменьшают абсорбцию либо увеличивают экскрецию карнитина. Среди других вторичных причин — резекция тонкого кишечника, заболевания печени, тяжелые инфекции. При хронической недостаточности карнитина имеет место накопление нейтральных жиров в мышечной ткани, поражаются, прежде всего, скелетная мускулатура, сердце и печень. Клинические проявления — кардиомиопатия, сердечная недостаточность, энцефалопатия, патология печени, нейромышечные заболевания, отставание в росте и развитии.



С.П. Кривоустов

Клиническое применение комплексного препарата Кардонат учитывает эффекты карнитина. В частности, важны данные о том, что карнитин модулирует метаболизм фосфолипидов, морфологическую структуру синапсов, улучшает процессы передачи нервного импульса в синапсах и аксонах. Препарат обладает нейропротекторным эффектом, увеличивает продукцию нейротропных гормонов, проявляет цитопротекторную и антиоксидантную активность (Traina G., 2011).

С каждым годом область клинического применения карнитина расширяется. Например, у детей с аутизмом, у которых отмечаются митохондриальные дисфункции, применение карнитина показало улучшение в таких сферах, как невербальное общение, взаимоотношения с окружающими, страх, нервозность и др. (Fahmy S.F. et al., 2013). Важно, что карнитин также может улучшать когнитивные функции, такие как внимание, восприятие, память и речь, не только у пациентов, страдающих соответствующими расстройствами, но и у здоровых лиц.

Другой интересный аспект — существуют данные, что уровень карнитина крови значительно снижен у детей с персистирующей бронхиальной астмой. Дополнительное введение карнитина у них приводит к улучшению показателей внешнего дыхания, в том числе за счет антилейкотриеновой активности карнитина, регуляции синтеза сурфактанта легких (Al-Biltagi M. et al., 2012).

Прием препаратов карнитина способствует устойчивости мозга к стрессовым ситуациям, позволяет улучшить память, скорость речи, способность концентрировать внимание и поддерживать умственную работоспособность (Олишевский С.В., 2009). Кардонат рекомендован для коррекции метаболического обмена и устранения физического и умственного перенапряжения.

Эффективность применения Кардоната для повышения физической работоспособности и уровня адаптации к физическим нагрузкам была продемонстрирована в исследованиях с участием профессиональных спортсменов (Гунина Л.М., 2013). Так, было отмечено, что прием препарата на протяжении одного месяца отображается на величине скоростно-силовых показателей, достоверно возрастает физическая выносливость. Например, у тяжелоатлетов отмечены значимые изменения параметров рывковой тяги, а у гребцов на байдарках и каноэ

увеличивается длина проката лодки и сокращается время прохождения контрольных отрезков. Применение препарата Кардонат сопровождается положительным влиянием на показатели структурно-функционального состояния мембран эритроцитов в условиях повышенного окислительного стресса при физических нагрузках, что улучшает процессы микроциркуляции и кровоснабжение тканей.

По результатам вышеуказанного исследования сделан вывод, что Кардонат может применяться у детей с целью повышения физической работоспособности.

Показана высокая клиническая эффективность применения препарата Кардонат в терапии вегетативных дисфункций у детей (Фролова Т.В., 2011). В исследовании приняли участие 150 детей в возрасте от 14 до 17 лет с вегетососудистой дистонией. Доказано, что вегетотропное действие препарата Кардонат проявляется, прежде всего, нормализацией баланса симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. Катамнестическое наблюдение показало, что у большинства детей после лечения препаратом Кардонат регистрировалась стабильная сбалансированная работа обоих отделов вегетативной нервной системы. При этом после проведения трехкратных курсов терапии препаратом Кардонат один раз в 6 мес у детей достигается стойкий положительный эффект.

Информация относительно возможности использования препарата Кардонат после перенесенных соматических и инфекционных заболеваний имеет особую актуальность для педиатрии. В структуре заболеваемости и распространенности болезней детского населения доминируют острые респираторные инфекции. Известно, что после них дети нередко жалуются на повышенную утомляемость, нарушение сна, снижение аппетита, повышенную потливость. Основное проявление астенического синдрома — неадекватная усталость при повседневной активности, сопровождающаяся снижением энергии, необходимой для обеспечения нормальной жизнедеятельности. Доказана связь астенического синдрома с большинством инфекционных заболеваний, среди которых основное место занимает вирусная инфекция Эпштейн-Барр (Крамарев С.А. и соавт., 2008 и др.)

А. David и соавт. (1988) показали, что вирусы являются неспецифическими стрессорами. Биологический эффект вирусии сопровождается метаболическими нарушениями в организме. Адекватная продукция макроэргических субстратов клеткой, а значит, и ее обмен веществ, является тонко регулируемым процессом. Основной вклад в глобальную продукцию макроэргов вносит система митохондриального окисления свободных жирных кислот. В экспериментальных исследованиях установлено, что нарушение морфофункционального состояния митохондрий неизбежно приводит к ограничению конвертации АДФ в АТФ, снижению интенсивности карнитинового и малатаспартатного механизмов. Формирующийся внутриклеточный ацидоз приводит к депрессии активности ключевых ферментов гликолиза, снижению утилизации лактата, индукции окислительного стресса и др. Снижение митохондриальной активности и повышенный катаболизм белков и гипераммониемия приводят к поражению миофибрилл.

Карнитин же является регулятором β-окисления длинноцепочечных жирных кислот до ацетил-КоА — субстрата для образования АТФ в цикле Кребса.

Карнитин снижает концентрацию аммиака в нервной ткани, устраняет функциональные нарушения со стороны нервной системы. Кокарбоксылаза снижает в организме уровень молочной и пировиноградной кислот, улучшает трофику нервной ткани. Пиридоксаль-5-фосфат катаболизирует нейромышечные процессы, которые особенно важны при хронической усталости и астении. К тому же в работах Г.Н. Гороховской и соавт. (2009) показана роль карнитинового недостаточности в развитии синдрома хронической усталости. Таким образом, в педиатрии целесообразно использовать препарат Кардонат при астеническом синдроме, после перенесенных инфекционных заболеваний.

Среди показаний к медицинскому применению препарата Кардонат указываются ацетонемические синдромы различного генеза. Говоря о патогенезе ацетонемического синдрома, следует подчеркнуть, что в его происхождении ведущая роль отводится особенностям обмена веществ с низкой ацетилирующей способностью ацетил-КоА. При усиленном липолизе избыток свободных жирных кислот поступает в печень, где они трансформируются в ацетил-КоА. При нормальном обмене основным путем метаболизма ацетил-КоА является реакция с оксалоацетатом и дальнейшее участие в цикле Кребса с образованием энергии. Часть ацетил-КоА используется для ресинтеза жирных кислот и выработки холестерина по оксиметилглутарилловому пути. Только небольшое количество ацетил-КоА идет на образование кетоновых тел.

При усилении же липолиза количество ацетил-КоА избыточно, кроме того, ограничено его поступление в цикл Кребса в связи с уменьшением количества оксалоацетата. В результате остается один путь утилизации ацетил-КоА — кетогенез. На первом этапе посредством конденсирования двух молекул ацетил-КоА образуется ацетоацетил-КоА, который метаболизируется в ацетоуксусную кислоту, а та, в свою очередь, может легко переходить в ацетон и бета-оксимасляную кислоту.

Известно, что карнитин является регулятором метаболизма жирных кислот, переносчиком длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии, где происходит их β-окисление до ацетил-КоА, снижает продукцию кетоновых тел из высших жирных кислот. Препараты карнитина обладают высокой клинической эффективностью в комбинации с другими митохондриальными кофакторами в лечении и профилактике обострений ацетонемического синдрома (Sunku B., 2009, Richard G. Boles, 2010, McLoughlin L.M., 2004). Например, коэнзим витамина В₁ играет важную роль в углеводном и жировом обмене, в окислительном декарбоксылировании кетокислот.

Как известно, при органических заболеваниях печени может повышаться уровень азотистых соединений, аммиака в крови. Избыток аммиака элиминируется из крови путем трансформации глутамата в глутамин в мышцах и центральной нервной системе, при увеличении уровня глутамин отмечается отек нервных клеток. Применение L-карнитина в терапии печеночной энцефалопатии позволяет снизить уровень аммиака (Malaguagnea M., 2005).

В патогенезе как первичных, так и вторичных кардиомиопатий ведущим аспектом являются нарушения клеточной энергетики вследствие митохондриальной дисфункции. Нарушение метаболизма жирных кислот — важное звено патогенеза недостаточности кровообращения,

что проявляется внутриклеточной аккумуляцией жирных кислот. Применение L-карнитина для лечения кардиомиопатий позволяет улучшить функциональное состояние миокарда (Леонтьева И.В., 2006). Он также снижает уровень холестерина в крови, улучшает эндотелий-зависимую вазодилатацию, микроциркуляцию. Лизин снижает уровень триглицеридов в крови, предупреждает образование липопротеинов. Учитывая состав препарата, Кардонат рекомендован для лечения болезней сердечно-сосудистой системы и профилактики их развития (Коркушко О.В., 2008).

Опыт применения препарата Кардонат в детской кардиологии, в частности, показан в работе А.П. Воловцова, С.П. Кривоустова, Т.С. Мороз (2007). Под наблюдением находилось 43 ребенка в возрасте от 10 до 18 лет с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (вторичная кардиомиопатия, нарушения сердечного ритма и проводимости, вегетативная дисфункция). Кроме клинического осмотра, исследование включало электрокардиографию, холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиографию, доплерэхокардиографию, кардиоритмографию, общеклинический и биохимический анализ крови, анализ уровня адениловых нуклеотидов в эритроцитах периферической крови.

В конце курса терапии препаратом Кардонат достоверно уменьшилась частота жалоб по поводу кардиалгии, перебоев в области сердца, цефалгии. Повысился уровень АТФ и общий уровень адениловых нуклеотидов. Зарегистрировано улучшение электрокардиографических характеристик, показателей сократительной и релаксационной способности миокарда левого желудочка по данным ультразвуковых методов исследования. Переносимость препарата была хорошей у всех пациентов, побочных эффектов не зарегистрировано ни в одном случае.

Наличие в составе препарата Кардонат лизина с его способностью увеличивать абсорбцию кальция в костной ткани, интенсифицировать процессы репарации и регенерации хрящевой и костной ткани позволяет рассматривать его применение для улучшения оссификации в комплексной терапии остеопороза и переломов костей.

Интересен опыт Т.В. Фроловой и соавт. (2010) по применению препарата Кардонат в лечении диспластикозависимой патологии у детей с нарушением фибриллогенеза. Как известно, стратегия патогенетического лечения недифференцированной дисплазии соединительной ткани и диспластикозависимой соматической патологии заключается в коррекции нарушений метаболизма коллагена. При этом нужно помнить, что витамины группы В участвуют в деаминации лизина и оксализина — аминокислот, обеспечивающих прочность поперечных связей молекул коллагена, а Кардонат содержит комплекс карнитина, лизина и коферментных форм витаминов группы В.

Автором было обследовано 50 детей в возрасте от 8 до 17 лет с генерализованной формой синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани с привлечением к диспластическому процессу трех и более систем. Уже на второй неделе применения препарата Кардонат у большинства больных повысилась толерантность к физическим нагрузкам, дети стали эмоционально устойчивее, отмечено уменьшение вегетативных проявлений. Через один месяц после приема препарата Кардонат у большинства детей по данным ЭЭГ в результате лечения уменьшились ирритативные процессы на

корковом и стволовом уровнях, а по данным РЭГ установлены достоверное улучшение эластичности сосудов головного мозга, нормализован тонус артериальных сосудов всех калибров, улучшение венозного оттока.

После применения препарата у всех детей отмечались увеличение показателя трабекулярной компоненты кости и незначительное повышение минеральной составляющей кости. При этом определялось уменьшение степени остеопении или достижение индекса прочности костной ткани до соответствующих половых и возрастных показателей. Уровень суточной экскреции оксипролина у детей в начале лечения в среднем равнялся $99,3 \pm 6,4$ мг/л, после применения препарата — $77,1 \pm 3,2$ мг/л, что в среднем составляло уменьшение распада коллагена до 5 мг на каждую единицу массо-ростового коэффициента детей ($p < 0,05$). Также были установлены положительные изменения в уровне общих гликозаминогликанов, которые являются основной составляющей протеогликанов и определяют структурно-функциональное состояние эластина. При оценке переносимости препарата Кардонат не отмечено реакций непереносимости (Фролова Т.В. и соавт., 2010).

Клинический опыт свидетельствует о высоком профиле безопасности препарата Кардонат. Препарат обычно хорошо переносится, но в редких случаях, как правило, при индивидуальной гиперчувствительности, могут отмечаться аллергические реакции. К побочным эффектам со стороны желудочно-кишечного тракта относят вздутие живота, боль в эпигастриальной области, изжогу, тошноту, рвоту, нарушение стула. Со стороны сердечно-сосудистой системы могут наблюдаться ускоренное сердцебиение, колебания артериального давления. Со стороны центральной нервной системы очень редко возникает возбуждение. Противопоказания к применению препарата Кардонат: детский возраст младше одного года, гиперчувствительность к компонентам препарата, злокачественные новообразования, пептическая язва желудка или двенадцатиперстной кишки в активной фазе.

Таким образом, показаны современные возможности комбинированной метаболической терапии препаратом Кардонат при достаточно широком диапазоне клинических показаний у детей. Особенно важны такие показания для его применения, как астенический синдром, период реконвалесценции после перенесенных инфекционных заболеваний. При этом на фоне эффективности рассмотренного варианта лекарственной терапии отмечается хорошая переносимость данного препарата, содержащего карнитин, лизин, пиридоксаль-5-фосфат, кокарбоксылазу и кобамамид.



Реєстраційне посвідчення № UA/6386/01/01 від 25.04.2012
Виробник: Спільне Українсько-Іспанське підприємство «Сперко Україна»